

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE D'BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 10 août 2001 (10.08.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02731	Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 278
Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 octobre 2000 (03.10.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 04 octobre 1999 (04.10.99)
Déposant LABARRE, Denis etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

14 avril 2001 (14.04.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé P. Blanchet (Fax 338.87.40) no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

10/089-72

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

BOURGOUIN, André
Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S.
Direction de la
Propriété Industrielle
24, rue Erlanger
75781 Paris Cedex 16
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 29 avril 2002 (29.04.02)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 278	
Demande internationale no PCT/FR00/02731	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03 octobre 2000 (03.10.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur	<input checked="" type="checkbox"/> le mandataire
<input type="checkbox"/> le représentant commun		
Nom et adresse BOURGOUIN, André Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle 42, rue du Docteur Blanche 75016 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone (33) 01 44 30 43 43	
	no de télécopieur (33) 01 44 30 43 80	
	no de téléimprimeur	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> la personne	<input type="checkbox"/> le nom	<input checked="" type="checkbox"/> l'adresse
<input type="checkbox"/> la nationalité		
<input type="checkbox"/> le domicile		
Nom et adresse BOURGOUIN, André Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle 24, rue Erlanger 75781 Paris Cedex 16 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone (33) 01 44 96 10 10	
	no de télécopieur (33) 01 44 96 13 42	
	no de téléimprimeur	
3. Observations complémentaires, le cas échéant:		
4. Une copie de cette notification a été envoyée:		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:	

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Peter WIMMER no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 22 JAN 2002

WIPO PCT


RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 278 AB/CG		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02731		Date du dépôt international (jour/mois/année) 03/10/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 04/10/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C08F8/32			
Déposant S.C.R.A.S.			

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.
- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I ☒ Base du rapport
 - II ☐ Priorité
 - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☐ Certains documents cités
 - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/04/2001	Date d'achèvement du présent rapport 18.01.2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Boonen, J N° de téléphone +49 89 2399 8513

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02731

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-12 version initiale

Revendications, N°:

1-27 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

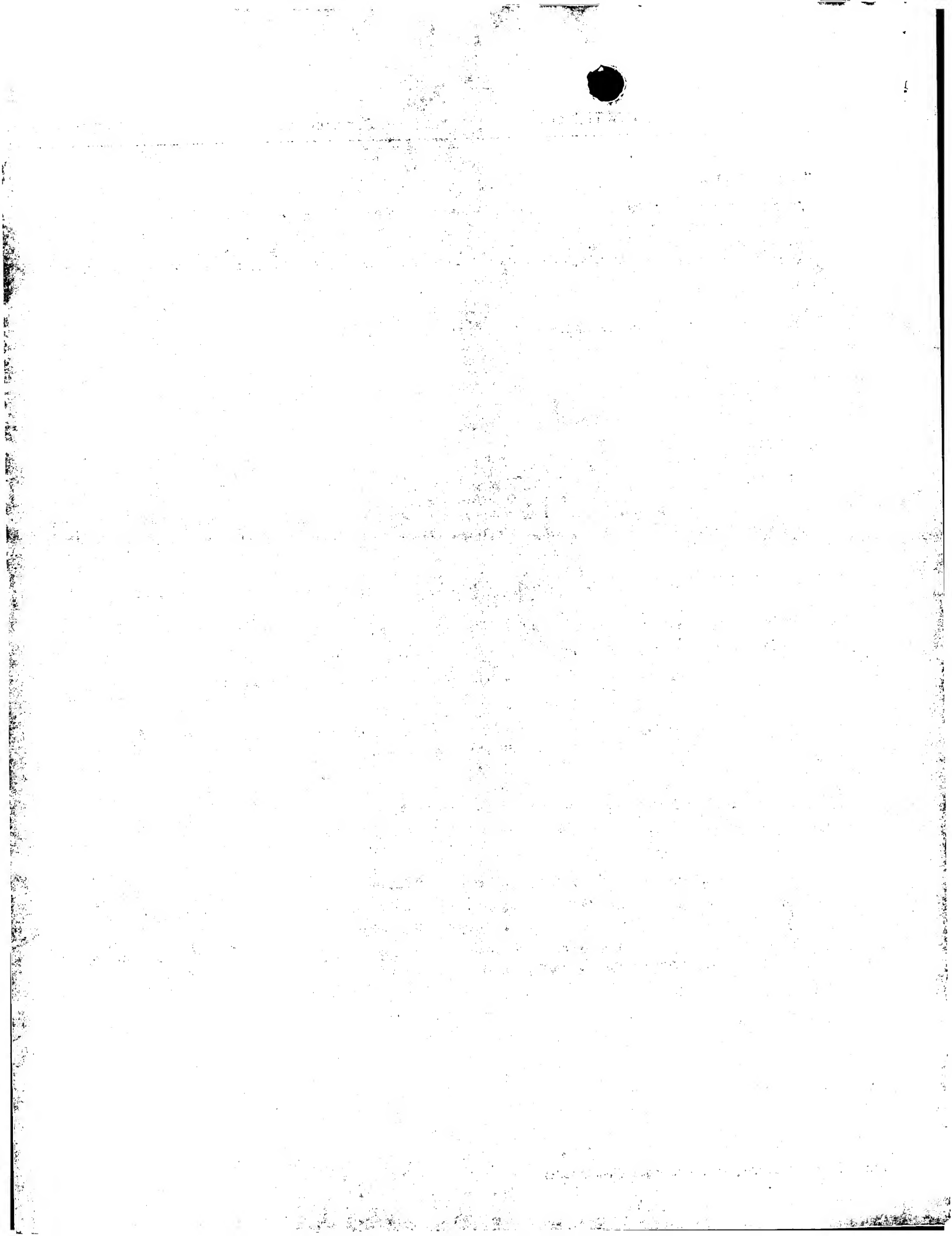
- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02731

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

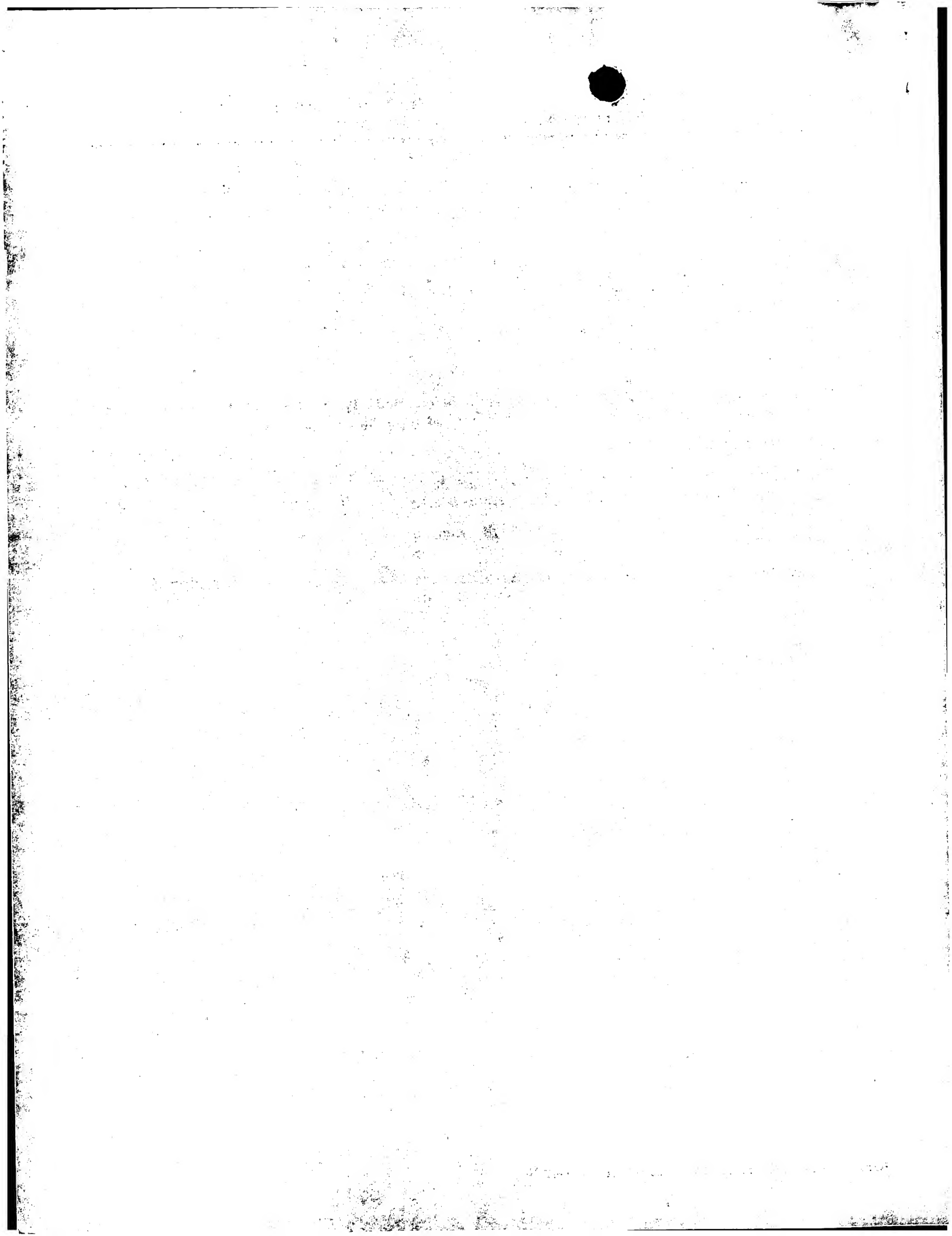
6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-27
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-27
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-27
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée



Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Les revendications 1 à 27 sont nouvelles et impliquent une activité inventive selon l'article 33(2,3) PCT.

Les copolymères réticulés de la présente demande, le procédé de préparation, la composition et son utilisation pharmaceutique ne sont pas divulgués dans le document D1 WO-A-9 808 897.

Par exemple, dans les revendications 1 à 23 et dans les exemples 1 à 7 de D1, il est indiqué que le polymère polycarboxylique est choisi parmi des polymères acryliques, des polymères poly(acide aspartique) et d'autres polymères.

Il ne s'agit pas de copolymères.

La présente invention utilise des copolymères pour exclure d'éventuelles hétérogénéités grâce à une liaison covalente qui pré-existe à la réaction de réticulation.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

6
RECEIVED

OCT 0 9 2002

TECH. CENTER 1993/2110

19/089287

Applicant's or agent's file reference RS Cas 278	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02731	International filing date (day/month/year) 03 October 2000 (03.10.00)	Priority date (day/month/year) 04 October 1999 (04.10.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C08F 8/32		
Applicant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 April 2001 (14.04.01)	Date of completion of this report 18 January 2002 (18.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

RECEIVED

OCT 10 1964

TECH CENTER

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02731

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-12 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-27 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

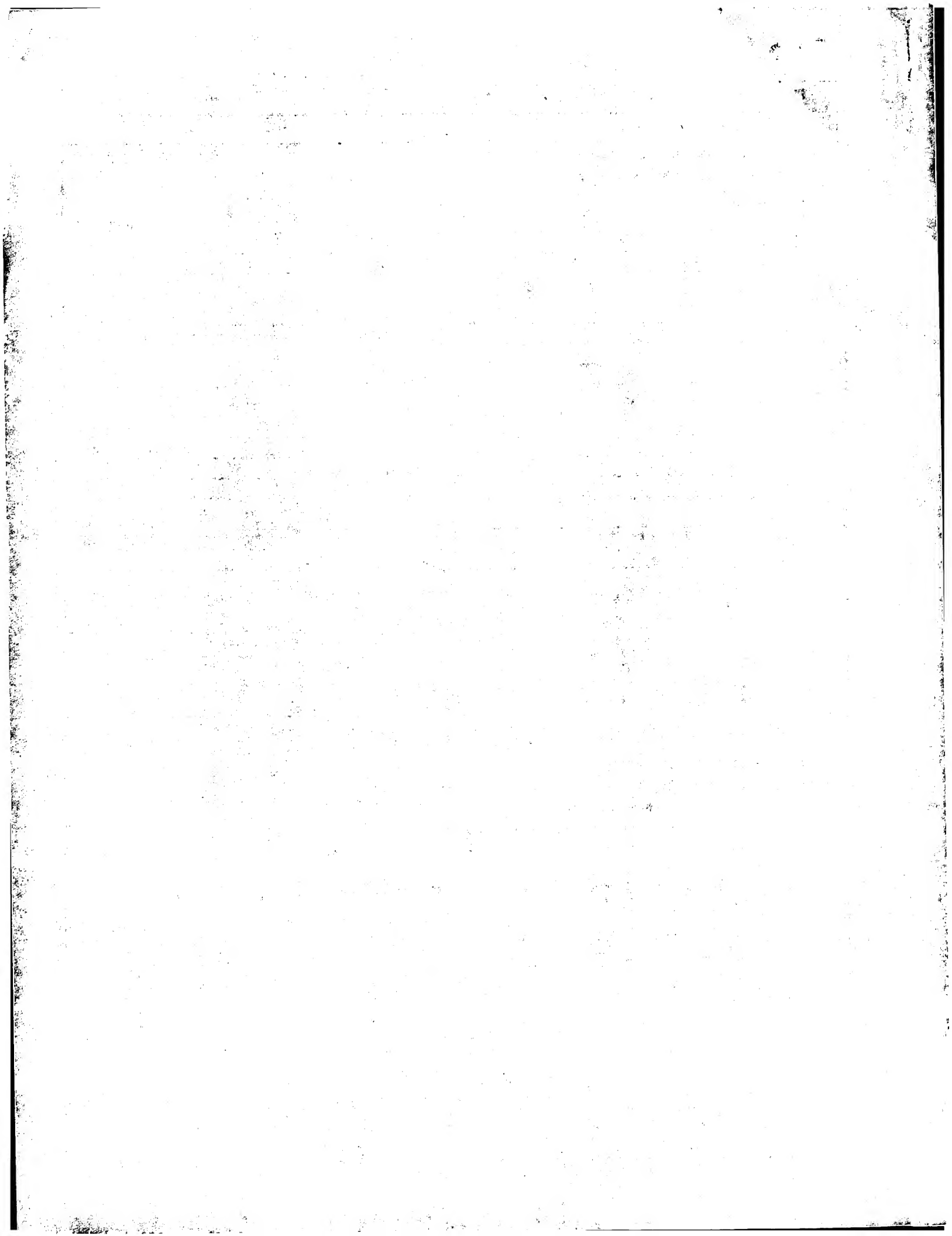
4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02731

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 27	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 27	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 27	YES
	Claims		NO

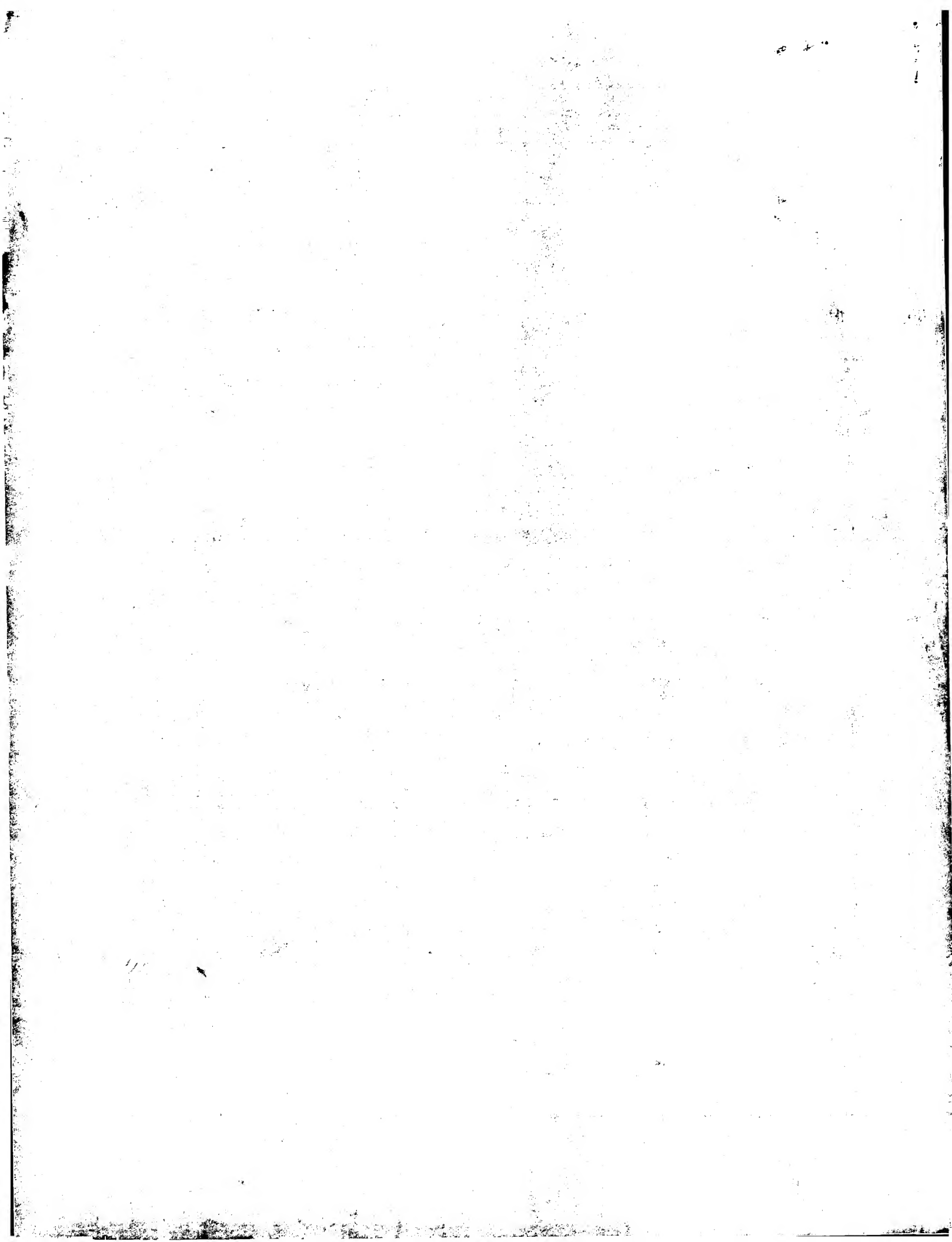
2. Citations and explanations

1. Claims 1-27 are novel and involve an inventive step according to PCT Article 33(2), (3).

The crosslinked copolymers of the present application, the preparation method, the composition and the pharmaceutical use thereof are not disclosed in document D1 WO-A-9 808 897.

For example, Claims 1-23 and examples 1-7 of D1 show that the polycarboxylic polymer is selected among acrylic polymers, poly(aspartic acid) polymers and other polymers. These are not copolymers.

The present invention uses copolymers rule out possible heterogeneities by virtue of the presence of a covalent bond prior to the crosslinking reaction



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 278	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 02731	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03/10/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 04/10/1999
Déposant S.C.R.A.S.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.
- ☐ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/00/02731

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C08F8/32 C08B37/00 C08F251/00 C08K5/17 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C08F C08B C08K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 08897 A (EL MATNI NADA ; LABARRE DENIS (FR); FESSIM HATEM (FR); SOD CONSEILS) 5 mars 1998 (1998-03-05) le document en entier	1-27
A	WO 91 16881 A (PERIO PROD LTD ; YISSUM RES DEV CO (US)) 14 novembre 1991 (1991-11-14) exemple 5 revendications	1-27
A	US 5 219 971 A (HEIDEL KLAUS ET AL) 15 juin 1993 (1993-06-15) exemples revendications	1-27
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/01/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pollio, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/ 00/02731

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, A	WO 00 27886 A (SPORTOLETTI GIANCARLO ; AQUISITIO S P A (IT); BARBUCCI ROLANDO (IT)) 18 mai 2000 (2000-05-18) exemples revendications ---	1-27
A	WO 86 01214 A (ADVANCED GLASS SYSTEMS CORP) 27 février 1986 (1986-02-27) abrégé ---	1-27
A	US 5 017 229 A (BURNS JAMES W ET AL) 21 mai 1991 (1991-05-21) colonne 3, ligne 55 - colonne 4, ligne 68 colonne 9, ligne 55 - ligne 57 revendications ---	1-27
A	WO 89 02445 A (GENZYME CORP) 23 mars 1989 (1989-03-23) abrégé page 15; exemple 11 revendications -----	1-27

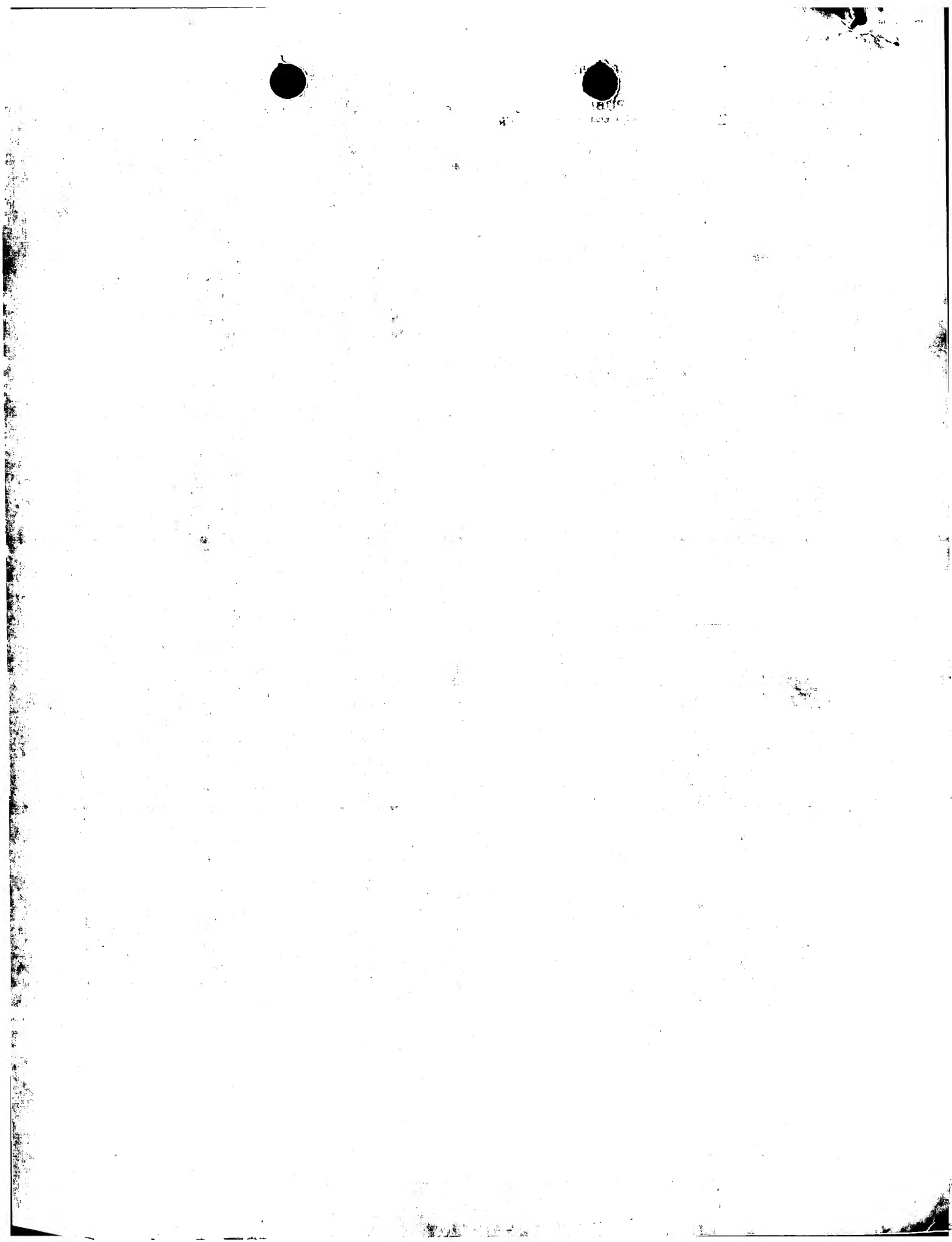
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Dema. internationale No

PCT 00/02731

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membres (s) de la famille de brevet(s)	Dat de publication
WO 9808897 A	05-03-1998	FR 2752843 A AU 4121597 A EP 0922071 A HU 9903745 A NO 990935 A PL 331848 A	06-03-1998 19-03-1998 16-06-1999 28-03-2000 15-04-1999 16-08-1999
WO 9116881 A	14-11-1991	AT 185267 T AU 660147 B AU 8087791 A BR 9106419 A CA 2082156 A DE 69131688 D DE 69131688 T DE 527942 T DK 527942 T EP 0527942 A ES 2048133 T FI 924984 A GR 94300025 T GR 3031906 T HU 210497 B HU 64210 A IL 98087 A MC 2288 A NO 306096 B RU 2113221 C US 5525634 A US 5866619 A	15-10-1999 15-06-1995 27-11-1991 04-05-1993 05-11-1991 11-11-1999 25-05-2000 03-03-1994 27-03-2000 24-02-1993 16-03-1994 04-11-1992 31-05-1994 29-02-2000 28-04-1995 28-12-1993 14-11-1996 14-07-1993 20-09-1999 20-06-1998 11-06-1996 02-02-1999
US 5219971 A	15-06-1993	DE 4105000 A CA 2061360 A EP 0499774 A JP 4320410 A	20-08-1992 20-08-1992 26-08-1992 11-11-1992
WO 0027886 A	18-05-2000	AU 1380300 A	29-05-2000
WO 8601214 A	27-02-1986	US 4619973 A CA 1277079 A DE 3583023 D EP 0191088 A ES 296061 U ES 296062 U ES 296061 Y ES 296062 Y ES 546862 D ES 8800303 A ES 557575 D ES 8708146 A JP 6015571 B JP 61501455 T MX 169866 B US 4906703 A US 4732944 A	28-10-1986 27-11-1990 04-07-1991 20-08-1986 01-11-1987 01-11-1987 16-05-1988 16-05-1988 01-11-1987 01-01-1988 16-10-1987 01-12-1987 02-03-1994 17-07-1986 28-07-1993 06-03-1990 22-03-1988
US 5017229 A	21-05-1991	AT 151294 T AU 660282 B AU 8392491 A	15-04-1997 22-06-1995 23-01-1992



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/00/02731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808897 A	05-03-1998	FR 2752843 A AU 4121597 A EP 0922071 A HU 9903745 A NO 990935 A PL 331848 A	06-03-1998 19-03-1998 16-06-1999 28-03-2000 15-04-1999 16-08-1999
WO 9116881 A	14-11-1991	AT 185267 T AU 660147 B AU 8087791 A BR 9106419 A CA 2082156 A DE 69131688 D DE 69131688 T DE 527942 T DK 527942 T EP 0527942 A ES 2048133 T FI 924984 A GR 94300025 T GR 3031906 T HU 210497 B HU 64210 A IL 98087 A MC 2288 A NO 306096 B RU 2113221 C US 5525634 A US 5866619 A	15-10-1999 15-06-1995 27-11-1991 04-05-1993 05-11-1991 11-11-1999 25-05-2000 03-03-1994 27-03-2000 24-02-1993 16-03-1994 04-11-1992 31-05-1994 29-02-2000 28-04-1995 28-12-1993 14-11-1996 14-07-1993 20-09-1999 20-06-1998 11-06-1996 02-02-1999
US 5219971 A	15-06-1993	DE 4105000 A CA 2061360 A EP 0499774 A JP 4320410 A	20-08-1992 20-08-1992 26-08-1992 11-11-1992
WO 0027886 A	18-05-2000	AU 1380300 A	29-05-2000
WO 8601214 A	27-02-1986	US 4619973 A CA 1277079 A DE 3583023 D EP 0191088 A ES 296061 U ES 296062 U ES 296061 Y ES 296062 Y ES 546862 D ES 8800303 A ES 557575 D ES 8708146 A JP 6015571 B JP 61501455 T MX 169866 B US 4906703 A US 4732944 A	28-10-1986 27-11-1990 04-07-1991 20-08-1986 01-11-1987 01-11-1987 16-05-1988 16-05-1988 01-11-1987 01-01-1988 16-10-1987 01-12-1987 02-03-1994 17-07-1986 28-07-1993 06-03-1990 22-03-1988
US 5017229 A	21-05-1991	AT 151294 T AU 660282 B AU 8392491 A	15-04-1997 22-06-1995 23-01-1992



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/00/02731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5017229 A		DE 69125609 D	15-05-1997
		DE 69125609 T	17-07-1997
		DK 537292 T	04-08-1997
		EP 0537292 A	21-04-1993
		ES 2100954 T	01-07-1997
		FI 925802 A	21-12-1992
		GR 3023436 T	29-08-1997
		NO 924875 A	16-12-1992
		WO 9200105 A	09-01-1992
		US 5760200 A	02-06-1998
		US 6030958 A	29-02-2000
		US 5527893 A	18-06-1996
<hr/>			
WO 8902445 A	23-03-1989	US 4937270 A	26-06-1990
		AT 138940 T	15-06-1996
		AU 606230 B	31-01-1991
		AU 2482588 A	17-04-1989
		CA 1332235 A	04-10-1994
		DE 3855351 D	11-07-1996
		DE 3855351 T	10-10-1996
		DK 68990 A	17-05-1990
		EP 0397652 A	22-11-1990
		FI 94357 B	15-05-1995
		JP 2670996 B	29-10-1997
		JP 9183804 A	15-07-1997
		JP 2684208 B	03-12-1997
		JP 3502704 T	20-06-1991
		NO 301770 B	08-12-1997
		NO 942763 A	16-03-1990
		US 5760200 A	02-06-1998
		US 6030958 A	29-02-2000
		US 5527893 A	18-06-1996

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 avril 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/25295 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: C08F 8/32,
C08B 37/00, C08F 251/00, C08K 5/17, A61K 9/20

(FR). DIANCOURT, Francis [FR/FR]; 42bis, rue de
Savonnière, F-28230 Epernon (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02731

(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen -
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue
du Docteur Blanche, 75016 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international: 3 octobre 2000 (03.10.2000)

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/12363 4 octobre 1999 (04.10.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): SO-
CIE TE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
[FR/FR]; 51-53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris
(FR).

Publiée:
— Avec rapport de recherche internationale.

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): LABARRE,
Denis [FR/FR]; 44, rue des Quatre Cantons, F-91140
Villebon-sur-Yvette (FR). LAMBERT, Nada [FR/FR];
11 rue Oswaldo Cruz, F-75016 Paris (FR). DUCOS,
Cathy [FR/FR]; 43, rue Diane de Poitiers, F-28260 Anet

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

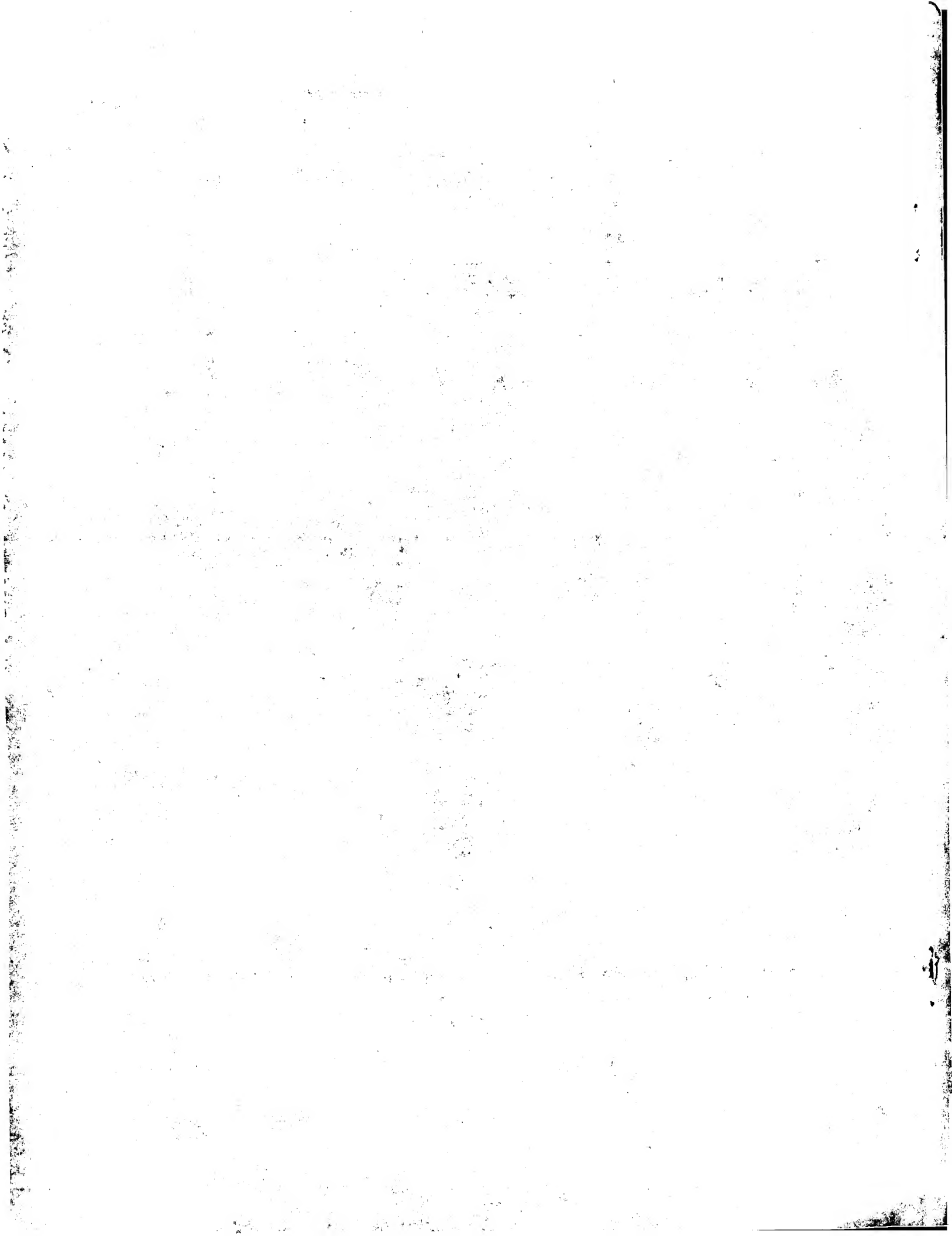
WO 01/25295 A1

(54) Title: **CROSSLINKED COPOLYMERS BASED ON NON-CROSSLINKED POLYCARBOXYLIC COPOLYMERS**

(54) Titre: **COPOLYMERES RETICULES A BASE DE COPOLYMERES POLYCARBOXYLIQUES NON RETICULES**

(57) Abstract: The invention concerns crosslinked copolymers based on non-crosslinked polycarboxylic copolymers, said non-crosslinked copolymers containing at least a polysaccharide. The invention also concerns a method for preparing said copolymers and their use in particular as support in pharmaceutical compositions.

(57) Abrégé: L'invention concerne des copolymères réticulés à base de copolymères polycarboxyliques non réticulés, lesdits copolymères non réticulés contenant au moins un polysaccharide. L'invention concerne également un procédé de préparation de ces copolymères et leur utilisation notamment comme support dans les compositions pharmaceutiques.



**Copolymères réticulés à base de
copolymères polycarboxyliques non réticulés**

L'invention concerne des copolymères réticulés à base de copolymères polycarboxyliques non réticulés, les dits copolymères non réticulés contenant au moins un polysaccharide. L'invention concerne également un procédé de préparation de ces copolymères et leur utilisation notamment comme support dans les compositions pharmaceutiques.

- 5 L'invention a ainsi pour objet des copolymères réticulés à base de copolymères polycarboxyliques non réticulés et d'un agent de réticulation comprenant aux moins deux fonctions amines ; chaque copolymère polycarboxylique non réticulé comprend au moins un polysaccharide non réticulé lié par liaison covalente à au moins un autre polymère non réticulé non saccharidique. Enfin au moins un des polysaccharides et polymères non
10 saccharidiques, constituants du même copolymère non réticulé, est polycarboxylique.

- Dans la demande WO98/08897, la déposante a revendiqué des copolymères réticulés, à base de polymères polycarboxyliques non réticulés, les dits copolymères contenant au moins un polysaccharide polycarboxylique. Ainsi, un copolymère selon cette demande internationale précitée, contient au moins un polysaccharide polycarboxylique et au moins
15 un autre polymère polycarboxylique qui n'est pas un polysaccharide (lignes 16-18 de la page 1 de la demande WO98/08897). Cependant, le procédé qui consiste à mélanger en solution aqueuse les polymères polycarboxyliques des deux types (polysaccharidiques et non polysaccharidiques), ne permet pas d'exclure l'existence, dans le copolymère réticulé final, d'hétérogénéités résultant de réactions de réticulation soit entre polysaccharides
20 uniquement, soit entre polymères carboxyliques non polysaccharidiques uniquement.

- La présente demande propose donc de résoudre ce problème en préparant tout d'abord des copolymères entre les deux espèces de départ (polymère polysaccharide polycarboxylique d'une part et polymère polycarboxylique non-saccharidique d'autre part), puis à réticuler les copolymères ainsi obtenus ; ceci permet d'exclure d'éventuelles
25 hétérogénéités dans la mesure où une liaison covalente pré-existe à la réaction de réticulation. L'invention propose donc de nouveaux copolymères réticulés à base de copolymères polycarboxyliques non réticulés.

- L'association d'un polysaccharide avec un autre type de polymère, permet de moduler les propriétés des polysaccharides telles que l'hydrophilie. On peut ainsi obtenir des
30 copolymères avec des propriétés de dégradation appropriées en fonction de leurs

applications. Par ailleurs, les copolymères selon l'invention, sont avantageusement préparés en milieu aqueux.

Selon l'invention, le polysaccharide peut être polycarboxylique ou non. De même, le polymère non saccharique peut être polycarboxylique ou non. Si l'un de ces deux polymères est non polycarboxylique, l'autre est nécessairement polycarboxylique afin de rendre possible la réticulation. Les deux polymères saccharidique et non saccharidique peuvent être tous les deux polycarboxyliques.

Les polysaccharides non polycarboxyliques non réticulés peuvent être choisis, par exemple, parmi l'agarose, l'agaropectine, l'amylose, l'amylopectine, l'arabino-galactane, les carraghénanes, la cellulose ou la méthylcellulose, le chitosane, le dextrane, le sulfate de kératane, les fucanes et fucoïdanes, les gommages d'adragante, arabiques, de caroube et de guar, ou le pullulane, ou encore leurs dérivés substitués non carboxyliques.

Les polysaccharides polycarboxyliques non réticulés peuvent être choisis, par exemple, parmi les glycosaminoglycane, l'acide pectinique (pectine), l'acide alginique (alginate), les poly(acides sialiques) tels que l'acide colominique, le xanthane, les dérivés carboxyliques des polysaccharides non carboxyliques cités précédemment et notamment ceux du dextrane tels que les carboxyméthyl-dextranes et leurs dérivés, ou encore les dérivés carboxyliques de la cellulose tels que les carboxyméthylcelluloses. Parmi les glycosaminoglycane, on peut citer l'acide hyaluronique et ses dérivés, la chondroïtine sulfate, l'héparine, le sulfate de dermatane, le sulfate d'héparane ou un mélange de ces derniers.

Parmi les polymères polycarboxyliques non réticulés non saccharidiques, on peut citer le poly(acide glutamique), le poly(acide aspartique), le poly(acide maléique), le poly(acide succinique), le poly(acide itaconique), le poly(acide malique) ou le poly(acide fumarique), les polymères acryliques polycarboxyliques tels que le poly(acide acrylique), le poly(acide méthacrylique) ou les copolymères de ces derniers tels que les Eudragits® L et S.

Parmi les polymères non polycarboxyliques non réticulés et non saccharidiques, on peut citer le poly(acétate de vinyle), le poly(alcool vinylique), les poly(esters acryliques), les poly(esters méthacryliques), les poly(méthacrylamides) et les poly(acrylamides).

L'expression polymères polycarboxyliques, saccharidiques ou non, comprend les polymères tels que définis ci-dessus mais également les dérivés partiellement substitués de ces polymères comme, par exemple, les esters, les amides et les dérivés partiellement

ou totalement substitués de ces polymères comme les sels de ces polymères polycarboxyliques.

L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que le polysaccharide est polycarboxylique. De préférence, il est choisi parmi l'acide pectinique (pectine), l'acide alginique (alginate), les
5 glycosaminoglycanes, et de préférence l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, l'héparine, le sulfate de dermatane, le sulfate d'héparane ou un mélange de ces derniers.

L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que le polysaccharide est non polycarboxylique. De
10 préférence, il est choisi parmi l'agarose, l'agaropectine, l'amylose, l'amylopectine, l'arabino-galactane, les carraghénanes, la cellulose ou la méthylcellulose, le chitosane, le dextrane, le sulfate de kératane, les fucanes et fucoïdanes, les gommes d'adragante, arabiques, de caroube et de guar, ou le pullulane.

L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que le polymère non réticulé non saccharidique est
15 polycarboxylique. De préférence, il est choisi parmi les polymères acryliques polycarboxyliques, et plus particulièrement le poly(acide acrylique) ou le poly(acide méthacrylique).

L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que le polymère non réticulé non saccharidique est non
20 polycarboxylique. De préférence, il est choisi parmi le poly(acétate de vinyle), le poly(alcool vinylique), les poly(esters acryliques), les poly(esters méthacryliques), les poly(méthacrylamides) et les poly(acrylamides).

Les copolymères polycarboxyliques non réticulés selon l'invention, sont liés entre eux
25 par un agent de réticulation. Cet agent de réticulation comprend au moins deux fonctions amines qui sont susceptibles de réagir avec les fonctions carboxyliques libres des dits copolymères carboxyliques non réticulés. Il peut être choisi, par exemple, parmi les protéines, les polyamines, les triamines, les diamines, les acides aminés naturels ou synthétiques, ou les dérivés des composés tels que définis ci-dessus comme, par
30 exemple, leurs sels, leurs esters ou leurs amides. Parmi les acides aminés, on peut citer, par exemple, l'arginine, la lysine, l'histidine et l'ornithine. Parmi les diamines, on peut citer l'éthylènediamine, la butanediamine, l'hexanediamine, l'heptanediamine, l'octanediamine ou la dodécanediamine. Parmi les polyamines, on peut citer le chitosane, les poly(éthylène imines), les poly(acide aminé) tels que la polylysine ou la polyornithine,

ainsi que les copolymères de ces polyamines. L'agent de réticulation peut également être choisi parmi les composés tels que la spermine, la spermidine, la mélamine, la guanidine ou la diéthylènetriamine. L'invention a également pour objet des copolymères tels que définis ci-dessus, dans lesquels l'agent de réticulation est choisi parmi les diamines, les
5 acides aminés naturels ou synthétiques ou les polyamines, et préférentiellement les diamines. De préférence, l'agent de réticulation utilisé est une diamine et avantageusement l'hexanediamine.

L'invention a plus particulièrement pour objet également des copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que le polysaccharide est un polysaccharide
10 dégradable par la flore microbienne du colon tel que la chondroïtine sulfate, l'acide hyaluronique, l'acide pectinique, l'héparine, le dextrane, le chitosane, l'amylose, la pectine, les alginates ou le xanthane, et plus particulièrement la chondroïtine sulfate ou le chitosane.

L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères réticulés tels que définis
15 ci-dessus, caractérisés en ce que le polysaccharide est la chondroïtine sulfate, le polymère non saccharidique est choisi parmi le poly(acide acrylique) et le poly(acide méthacrylique), et l'agent de réticulation est l'hexanediamine.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, ledit procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir les dits
20 copolymères polycarboxyliques non réticulés constituant le copolymère réticulé, en présence d'un activateur et d'un agent de réticulation comprenant au moins deux fonctions amine, dans un milieu réactionnel approprié. De préférence, la préparation de copolymères réticulés tels que définis ci-dessus s'effectue en milieu aqueux. L'expression milieu aqueux signifie un milieu ne contenant que de l'eau ou de l'eau mélangée avec un
25 ou plusieurs solvants miscibles à l'eau tel que, par exemple, l'acétone, les alcools inférieurs tels que l'éthanol, ou les acides. D'autres agents tels que la N-hydroxysuccinimide, susceptibles de favoriser la réticulation, peuvent également être utilisés. De préférence le milieu aqueux ne comprend que de l'eau. La mise en œuvre du procédé selon l'invention peut s'effectuer de différentes manières en faisant varier l'ordre
30 de mise en réaction des différents réactifs. En effet, le procédé peut consister à mélanger ensemble les copolymères polycarboxyliques non réticulés et l'agent de réticulation, puis à rajouter l'activateur. Le procédé de réticulation selon l'invention peut consister également à mélanger ensemble les copolymères polycarboxyliques non réticulés et l'activateur, puis à rajouter l'agent de réticulation. Le procédé peut consister également à
35 réticuler un des copolymères polycarboxyliques non réticulés constituant du copolymère

réticulé, en mélangeant ce dit copolymère non réticulé avec l'agent de réticulation puis l'activateur ou bien avec l'activateur puis l'agent de réticulation, puis à rajouter dans le milieu réactionnel au moins un autre copolymère polycarboxylique non réticulé, pour le réticuler avec le dit copolymère présent dans le mélange réactionnel. Lors de la mise en œuvre du procédé, les réactifs mis en présence peuvent être préalablement solubilisés dans le milieu réactionnel choisi. De préférence, les copolymères polycarboxyliques non réticulés et l'agent de réticulation sont mélangés ensemble dans un milieu aqueux jusqu'à solubilisation puis l'activateur est rajouté. Le procédé est mis en œuvre à une température comprise entre -30 et 100° C, de préférence entre 0 et 40° C et de manière très préférentielle à 4° C. La température de mise en œuvre du procédé de réticulation est bien évidemment inférieure aux températures de dégradation ou de décomposition des réactifs mis en présence.

Les proportions relatives des réactifs que sont les copolymères polycarboxyliques non réticulés, l'agent de réticulation et l'activateur, peuvent varier selon les caractéristiques des copolymères recherchés. Les copolymères polycarboxyliques non réticulés peuvent varier dans un rapport molaire compris entre 0,01 et 100. Le rapport molaire de l'agent de réticulation par rapport aux fonctions carboxyliques totales peut varier entre 0,01 et 100. Le rapport molaire de l'activateur par rapport aux fonctions carboxyliques totales peut varier entre 0,01 et 100.

L'activateur peut être choisi parmi les agents de couplage classiquement utilisés en synthèse peptidique. Ainsi l'activateur peut être choisi, par exemple, parmi les carbodiimides, des dérivés des quinolines ou des anhydrides mixtes. Comme exemple de carbodiimides, on peut citer les hydrohalogénures tels que l'hydrochlorure de N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthyl carbodiimide (EDC), le N-cyclohexyl-N'-(2-morpholinoéthyl) carbodiimide (CMC). Comme exemple des dérivés des quinolines, on peut citer la 2-éthoxy-N-éthoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), la N-isobutoxycarbonyl-2-isobutoxy-1,2-dihydroquinoline (IIDQ), la N-isobutoxycarbonyl-2-méthoxy-1,2-dihydroquinoline (IMDQ), la N-isobutoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoline (IEDQ). Comme exemple d'anhydrides mixtes, on peut citer les chloroformates et plus particulièrement l'isobutylchloroformate (IBC). De préférence, l'activateur utilisé est l'hydrochlorure de N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthyl carbodiimide. L'invention a également pour objet un procédé de préparation de copolymères réticulés tels que définis ci-dessus, dans lequel l'activateur est choisi parmi les carbodiimides, les dérivés des quinolines et les anhydrides mixtes.

Les copolymères non réticulés peuvent être obtenus par exemple par couplage des polymères correspondants ou par polymérisation radicalaire à partir du polysaccharide et du monomère du polymère non saccharidique.

5 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des copolymères non réticulés tels que définis ci-dessus, ledit procédé caractérisé en ce que l'on greffe sur le polysaccharide, en milieu aqueux sous atmosphère inerte et en présence d'un catalyseur, le monomère du polymère non saccharidique, monomère qui va ensuite polymériser dans ces conditions réactionnelles. L'expression milieu aqueux signifie un milieu ne contenant
10 que de l'eau ou de l'eau mélangée avec un ou plusieurs solvants miscibles à l'eau tel que, par exemple, l'acétone, les alcools inférieurs tels que l'éthanol ou bien les acides. La valeur du pH du milieu réactionnel est adaptée aux réactifs mis en jeu. Le catalyseur utilisé est choisi parmi les catalyseurs communément utilisés par l'homme de l'art comme par exemple les ions cériques. Le procédé est mis en œuvre à une température comprise entre -30 et 100° C, de préférence entre 20 et 60° C et de manière très préférentielle à
15 40° C. La température de mise en œuvre du procédé est bien évidemment inférieure aux températures de dégradation ou de décomposition des réactifs mis en présence.

Les proportions relatives des réactifs que sont les polysaccharides, les monomères des polymères non saccharidiques et l'agent catalytique, peuvent varier selon les caractéristiques des copolymères réticulés recherchés. Les proportions des réactifs sont
20 définies en fonction des masses moléculaires souhaitées des copolymères polycarboxyliques non réticulés. Les polymères non réticulés peuvent varier dans un rapport d'unité compris entre 0,01 et 100 par rapport aux unités de saccharide.

Les copolymères réticulés selon l'invention peuvent être utilisés, par exemple, dans les domaines pharmaceutiques, cosmétiques, biomédicaux, vétérinaires, chimiques,
25 agrochimiques ou agroalimentaires.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif et, à titre de support inerte ou d'excipient, au moins un copolymère réticulé selon l'invention. L'expression principe actif désigne toute substance ou mélange de substances ayant une activité thérapeutique.

30 Une telle composition peut être élaborée à partir de ces différents composants par toute technique classique connue de l'homme de l'art. Elle peut se présenter, par exemple, sous forme de comprimés matriciels, de comprimés enrobés par les copolymères de la présente invention, de comprimés multicouches, de pellets matriciels, de pellets ou des microparticules enrobés par les copolymères de la présente invention. Ces microparticules

et pellets peuvent être contenus ou non dans des capsules. Elle peut se présenter également sous forme de microparticules ou de nanoparticules dont l'un au moins des constituants est un copolymère de la présente invention ou bien sous toute autre forme permettant une administration orale. Elle peut se présenter également sous toute autre
5 forme adaptée au mode d'administration choisi ou approprié telle que des suppositoires ou des préparations pour application locale ou pour injection. La quantité du principe actif permettant une action pharmacologique efficace, en particulier thérapeutique, peut varier en fonction de la nature du principe actif, de l'âge et/ou de la maladie du patient à traiter.

Grâce à son réseau réticulé, un copolymère selon l'invention peut être utilisé pour une
10 libération prolongée du principe actif. La présente invention a donc également pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'invention pour une libération contrôlée du ou des principes actifs qu'elle contient.

De telles compositions peuvent également posséder d'autres caractéristiques qui dépendent éventuellement des caractéristiques des polymères de départ telles que la
15 bioadhésion. Ainsi, une composition pharmaceutique selon l'invention peut également être utilisée en tant que système pharmaceutique bioadhésif. La présente invention a donc également pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'invention en tant que système bioadhésif.

Des compositions telles définies ci-dessus dans lesquelles le polysaccharide est
20 dégradable par la flore du colon, peuvent également être utilisée en tant que système à libération spécifique au niveau du colon par action de la flore microbienne. Le concept de la libération spécifique au niveau du colon par action de la flore microbienne, est basé sur la propriété du colon de posséder une flore microbienne très abondante qui, de plus, a la potentialité de métaboliser des substances faiblement ou non dégradées par la partie haute
25 du tube digestif. De telles compositions sont particulièrement adaptées pour véhiculer des principes actifs destinés au traitement des maladies du colon, ce qui permet d'augmenter leur efficacité et de diminuer leurs effets secondaires. Parmi ces principes actifs figurent les stéroïdes telles que la dexaméthasone et l'hydrocortisone, les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'acide 5-aminosalicylique, les antinéoplasiques tels que le
30 methotrexate, le tamoxifène, les antispasmodiques et les agents chimiothérapiques. De telles compositions sont particulièrement adaptées également pour véhiculer des principes actifs qui sont absorbés de façon plus efficace au niveau du colon tels que les stéroïdes ou la xanthine. Leur administration directe au niveau du colon permet d'augmenter leur efficacité. De telles compositions sont particulièrement adaptées également pour véhiculer
35 des principes actifs qui sont dégradés dans les parties hautes du tube digestif. Parmi ces

principes actifs, on peut citer les peptides et les protéines d'origine naturelle ou de synthèse ainsi que les fragments pharmacologiquement actifs tels que les vaccins oraux, l'insuline, les peptides contraceptifs, les peptides activateurs du plasminogène, les peptides de croissance et autres peptides participant aux régulations hormonales.

- 5 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Synthèse des copolymères non réticulés

Exemple 1 : synthèse d'un copolymère chondroïtine sulfate -co- acide polyméthacrylique

- 10 Dans un erlen bouché, sont dissout à 40°C 250 mg de chondroïtine sulfate (CS) dans 50 ml d'une solution de HNO_3 0,2 M préalablement dégazée. On y ajoute 3,625 ml d'une solution d'ions cérium (de concentration $8 \cdot 10^{-2}$ mole/litre dans HNO_3 0,2 M préalablement dégazée) et 2,5 ml d'acide méthacrylique. La réaction s'effectue à 40° C pendant environ 50 minutes sous agitation. Après refroidissement, le pH est ramené à 7
15 avec de la soude. Une solution de citrate 1 M est ajoutée. Le milieu final est alors filtré sur une membrane de taille de pore 10 kilo-dalton par diafiltration tangentielle. L'analyse du copolymère purifié peut être effectuée sur la solution ainsi obtenue ou après une étape de lyophilisation.

- La masse moléculaire du copolymère est évaluée par chromatographie par perméation de
20 gel en phase aqueuse (milieu NaCl 0,2 N). Les colonnes sont étalonnées avec des standards de dextrane de masse moléculaires comprises entre 40 000 et 400 000.

- Les masses sont exprimées en masse moléculaire moyenne en masse (M_w) et masse
moléculaire au pic du chromatogramme, représentant la majorité de la population
macromoléculaire (M_p). L'indice de polydispersité (I_p), correspondant au rapport
25 M_w/M_n (masse moléculaire moyenne en nombre), représente la dispersion des masses sur l'ensemble du copolymère.

Copolymère 1 : $M_w = 170\,000$

$M_p = 78\,000$

$I_p = 5.38$

Le nombre des groupements carboxyles présents est déterminé par dosage conductimétrique. La solution de copolymère à doser est préalablement éluée sur une résine échangeuse d'ions de type sulfonique (DOWEX 50Wx8). Cette étape préparative permet d'obtenir les copolymères sous forme acide et de doser distinctement toutes les acidités sulfates et carboxylates d'origine polysaccharidique ainsi que les acidités carboxylates d'origine polycarboxylique non saccharidique. La neutralisation de la solution par la soude 0,1 N est ensuite suivie par conductimétrie. Les résultats sont exprimés en meqNaOH (mg de NaOH/g de copolymères).

Copolymère 1 : - $1,39.10^{+2}$ meqNaOH (PMA+CS),
 - $8,94.10^{+1}$ meqNaOH (PMA) ;
 - $5,08.10^{+1}$ meqNaOH (CS).

Le spectre RMN- ^{13}C du copolymère (PMA+CS) comprend les pics caractéristiques de la CS et du PMA, à savoir respectivement le massif entre 51 et 105 ppm correspondant aux carbones portés par les glucuroniques et galactosamine, le pic caractéristique du N-acétyl centré à 175 ppm, et les signaux correspondant aux méthyles (19,2 ppm) et aux carboxyles (186,4 ppm) de l'acide polyméthacrylique. Mais ce spectre comprend également les signaux qui n'appartiennent à aucune des deux entités (119,8 et 181,4 ppm) et que l'on attribue aux liaisons entre la CS et le PMA. Cette analyse met en évidence la polymérisation de l'acide méthacrylique sur la CS.

Exemple 2 : synthèse de copolymères chondroïtine sulfate -co- acide polyméthacrylique de masse moléculaires et ratio CS/PMA variables.

Des masses moléculaires ainsi que des ratio CS/PMA différents peuvent être obtenus en modifiant les proportions de réactifs introduits et notamment :

- modification de la quantité de cérium.
- modification de la quantité d'acide méthacrylique
- modification de la molarité de la solution d'acide nitrique.

Ces études montrent des différences de masses significatives entre les polymères synthétisés (données GPC).

Dans un erlen bouché, sont dissout à 40° C 250 mg de chondroïtine sulfate dans 50 ml d'une solution de HNO_3 X M préalablement dégazée. On y ajoute Y ml d'une solution

d'ions cérium.(de concentration 8.10^{-2} mole/litre dans HNO_3 X M préalablement dégazée) et Z ml d'acide méthacrylique. La réaction s'effectue à 40° C pendant environ 50 minutes sous agitation. Après refroidissement, le pH est ramené à 7 avec de la soude. Une solution de citrate 1M est ajoutée. Le milieu final est alors filtré sur une membrane de
5 taille de pore 10 kilo-dalton par diafiltration tangentielle.

L'analyse du copolymère purifié peut être effectuée sur la solution ainsi obtenue ou après une étape de lyophilisation.

Les conditions opératoires ainsi que la masse moléculaire des copolymères purifiés (déterminée par chromatographie aqueuse par perméation de gel) sont reportées sur le
10 tableau 1 ci-dessous.

Réticulation des copolymères synthétisés

Exemple 3

100 mg du copolymère obtenu dans l'exemple 1, du diaminohexane et du N-hydroxysuccinimide sont dissous dans 2 ml d'une solution aqueuse contenant de la
15 triéthylamine de façon à avoir un pH final de 8,5-9,5. On ajoute de l'EDC. On maintient le pH à 8,5-9,5 pendant 24 h à 4° C. On lave les précipités obtenus avec des solutions de NaCl 5 M puis avec de l'eau bidistillée. Puis on lyophilise les précipités puis on détermine la masse.

Les quantités de diaminohexane, d'EDC et de N-hydroxysuccinimide étudiées sont les
20 suivantes

Préparation	A	B	C
EDC(mg)	320	170	170
diaminohexane(mg)	160	160	80
hydroxysuccinimide(mg)	310	310	155
Masse du précipité (mg)	180	17	80

Exemple 4

On dissout à 4° C 100 mg du copolymère obtenu dans l'exemple 1, 160 mg de diaminohexane et 310 mg de N-Hydroxysuccinimide dans 2 ml de tampon borate de

pH9. On ajoute 320mg d'EDC. On laisse la réaction se faire à 4° C pendant 24 heures sous agitation. On lave les précipités obtenus avec des solutions de NaCl 5 M puis avec de l'eau bidistillée. Puis on lyophilise les précipités. La masse du précipité obtenu est de 100 mg.

5 Exemple 5

On dissout à 4° C 100 mg du copolymère obtenu dans l'exemple 1, 160 mg de diaminohexane et 310 mg de N-hydroxysuccinimide dans 2 ml de tampon bicarbonate de pH9. On ajoute 320 mg d'EDC. On laisse la réaction se faire à 4° C pendant 24 heures sous agitation. On lave les précipités obtenus avec des solutions de NaCl 5 M puis avec de l'eau bidistillée. Puis on lyophilise les précipités. La masse du précipité obtenu est de 50 mg.

Tableau 1

	concentration $\text{HNO}_3 = X$	Concentration cérium = Y'	volume de MA = Z	masse moléculaire
	0.2M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	0,1 ml	Mp= 70 000 Mw= 138 000 Ip = 3
	0.2M	$1,1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	0,1 ml	Mp= 48 000 Mw= 81 000 Ip = 3
	0.2M	$1,7 \cdot 10^{-2} \text{ M}$	0,1 ml	Mp= 31 000 Mw= 48 000 Ip = 3
Variation Concentration HNO_3	0.05M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	0.5ml	Mp= 79 000 Mw= 194 000 Ip = 3.29
	0.05M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	1,25ml	Mp= 225 000 Mw= 245 000 Ip = 13.99
	0.05M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	2,5ml	Mp= Mw= > standards Ip =
	0.1M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	0.5ml	Mp= 69 000 Mw= 147 000 Ip = 3.17
	0.1M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	1,25ml	Mp= 80 000 Mw= 180 000 Ip = 3.58
	0.1M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	2,5ml	Mp= 77 000 Mw= 140 000 Ip = 3.60
	0.2M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	0.5ml	Mp= 61 000 Mw= 160 000 Ip = 3.49
	0.2M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	1,25ml	Mp= 80 000 Mw= 190 000 Ip = 2.94
	0.2M	$5,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	2,5ml	Mp= 80 000 Mw= 170 000 Ip = 2.72

REVENDICATIONS

- 1- Copolymères réticulés à base de copolymères polycarboxyliques non réticulés et d'un agent de réticulation comprenant au moins deux fonctions amine,
- chaque copolymère polycarboxylique non réticulé comprenant au moins un polysaccharide non réticulé lié par liaison covalente à au moins un autre polymère non réticulé non saccharidique, et
- au moins un des polysaccharides et polymères non saccharidiques, constituants du même copolymère non réticulé, est polycarboxylique.
- 2- Copolymères selon la revendication 1, caractérisés en ce que le polysaccharide est non polycarboxylique.
- 10 3- Copolymères selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisés en ce que le polysaccharide non polycarboxylique est choisi parmi l'agarose, l'agaropectine, l'amylose, l'amylopectine, l'arabino-galactane, les carraghénanes, la cellulose ou la méthylcellulose, le chitosane, le dextrane, le sulfate de kératane, les fucanes et fucoïdanes, les gommes d'adragante, arabiques, de caroube et de guar, ou le pullulane.
- 15 4- Copolymères selon la revendication 1, caractérisés en ce que le polysaccharide est polycarboxylique.
- 5- Copolymères selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisés en ce que le polysaccharide polycarboxylique est choisi parmi les glycosaminoglycane, l'acide pectinique ou alginique.
- 20 6- Copolymères selon l'une des revendications 1, 4 ou 5, caractérisés en ce que le polysaccharide polycarboxylique est un glycosaminoglycane choisi parmi l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, l'héparine, le sulfate de dermatane et le sulfate d'héparane.
- 7- Copolymères selon la revendication 1 à 6, caractérisés en ce que le polymère non saccharidique est non polycarboxylique.
- 25 8- Copolymères selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que le polymère non saccharidique non polycarboxylique est choisi parmi, le poly(acétate de vinyle), le

poly(alcool vinylique), les poly(esters acryliques), les poly(esters méthacryliques), les poly(méthacrylamides) et les poly(acrylamides).

9- Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que le polymère non saccharidique est polycarboxylique.

5 **10-** Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou 9, caractérisés en ce que le polymère non saccharidique est un polymère acrylique polycarboxylique.

11- Copolymères selon la revendication 10, caractérisés en ce que le polymère acrylique polycarboxylique est le poly(acide acrylique) ou le poly(acide méthacrylique).

10 **12-** Copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lesquels l'agent de réticulation est choisi parmi les diamines, les acides aminés naturels ou synthétiques ou les polyamines, et préférentiellement les diamines.

13- Copolymères selon la revendication 12 dans lesquels l'agent de réticulation est une diamine.

15 **14-** Copolymères selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisés en ce que le polysaccharide est dégradable par la flore microbienne du colon.

15- Copolymères selon la revendication 14, caractérisés en ce que le polysaccharide est choisi parmi la chondroïtine sulfate, l'acide hyaluronique, l'acide pectinique, l'héparine, le dextrane, le chitosane, l'amylose, la pectine, les alginates ou le xanthane.

20 **16-** Copolymères selon l'une quelconque des revendications 14 à 15, caractérisés en ce que le polysaccharide est la chondroïtine sulfate, l'autre dit polymère non saccharidique est le poly(acide acrylique) ou le poly(acide méthacrylique), et l'agent de réticulation est l'hexanediamine.

25 **17-** Procédé de préparation de copolymères réticulés selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en milieu aqueux, les dits copolymères polycarboxyliques non réticulés, en présence d'un activateur et dudit agent de réticulation.

18- Procédé selon la revendication 17, dans lequel l'activateur est choisi parmi les carbodiimides, les dérivés des quinolines et les anhydrides mixtes.

30 **19-** Procédé de préparation de copolymères non réticulés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on greffe sur le polysaccharide, en milieu aqueux sous atmosphère

inerte et en présence d'un catalyseur, le monomère du polymère non saccharique, monomère qui va ensuite polymériser dans ces conditions réactionnelles.

- 20- Composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif et, à titre de support inerte ou d'excipient, au moins un copolymère réticulé selon l'une des revendications 1 à 13.
- 21- Composition pharmaceutique contenant au moins un principe actif et, à titre de support inerte ou d'excipient, au moins un copolymère selon l'une des revendications 14 à 16.
- 22- Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 20 à 21 pour une libération contrôlée.
- 23- Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 20 à 21 en tant que système pharmaceutique bioadhésif.
- 24- Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 21 pour une libération spécifique du principe actif au niveau du colon.
- 25- Utilisation selon la revendication 24 pour véhiculer le principe actif destiné au traitement des maladies du colon.
- 26- Utilisation selon la revendication 24 pour véhiculer le principe actif qui est absorbé au niveau du colon.
- 27- Utilisation selon la revendication 24 pour véhiculer le principe actif qui est dégradé dans les parties hautes du tube digestif.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 00/02731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08F8/32 C08B37/00 C08F251/00 C08K5/17 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08F C08B C08K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 08897 A (EL MATNI NADA ; LABARRE DENIS (FR); FESSIM HATEM (FR); SOD CONSEILS) 5 March 1998 (1998-03-05) the whole document	1-27
A	WO 91 16881 A (PERIO PROD LTD ; YISSUM RES DEV CO (US)) 14 November 1991 (1991-11-14) example 5 claims	1-27
A	US 5 219 971 A (HEIDEL KLAUS ET AL) 15 June 1993 (1993-06-15) examples claims	1-27
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2001

Date of mailing of the international search report

24/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pollio, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/FR 00/02731

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 00 27886 A (SPORTOLETTI GIANCARLO ; AQUISITIO S P A (IT); BARBUCCI ROLANDO (IT)) 18 May 2000 (2000-05-18) examples claims ----	1-27
A	WO 86 01214 A (ADVANCED GLASS SYSTEMS CORP) 27 February 1986 (1986-02-27) abstract ----	1-27
A	US 5 017 229 A (BURNS JAMES W ET AL) 21 May 1991 (1991-05-21) column 3, line 55 - column 4, line 68 column 9, line 55 - line 57 claims ----	1-27
A	WO 89 02445 A (GENZYME CORP) 23 March 1989 (1989-03-23) abstract page 15; example 11 claims -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 00/02731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808897 A	05-03-1998	FR 2752843 A	06-03-1998
		AU 4121597 A	19-03-1998
		EP 0922071 A	16-06-1999
		HU 9903745 A	28-03-2000
		NO 990935 A	15-04-1999
		PL 331848 A	16-08-1999
WO 9116881 A	14-11-1991	AT 185267 T	15-10-1999
		AU 660147 B	15-06-1995
		AU 8087791 A	27-11-1991
		BR 9106419 A	04-05-1993
		CA 2082156 A	05-11-1991
		DE 69131688 D	11-11-1999
		DE 69131688 T	25-05-2000
		DE 527942 T	03-03-1994
		DK 527942 T	27-03-2000
		EP 0527942 A	24-02-1993
		ES 2048133 T	16-03-1994
		FI 924984 A	04-11-1992
		GR 94300025 T	31-05-1994
		GR 3031906 T	29-02-2000
		HU 210497 B	28-04-1995
		HU 64210 A	28-12-1993
		IL 98087 A	14-11-1996
		MC 2288 A	14-07-1993
		NO 306096 B	20-09-1999
		RU 2113221 C	20-06-1998
		US 5525634 A	11-06-1996
		US 5866619 A	02-02-1999
US 5219971 A	15-06-1993	DE 4105000 A	20-08-1992
		CA 2061360 A	20-08-1992
		EP 0499774 A	26-08-1992
		JP 4320410 A	11-11-1992
WO 0027886 A	18-05-2000	AU 1380300 A	29-05-2000
WO 8601214 A	27-02-1986	US 4619973 A	28-10-1986
		CA 1277079 A	27-11-1990
		DE 3583023 D	04-07-1991
		EP 0191088 A	20-08-1986
		ES 296061 U	01-11-1987
		ES 296062 U	01-11-1987
		ES 296061 Y	16-05-1988
		ES 296062 Y	16-05-1988
		ES 546862 D	01-11-1987
		ES 8800303 A	01-01-1988
		ES 557575 D	16-10-1987
		ES 8708146 A	01-12-1987
		JP 6015571 B	02-03-1994
		JP 61501455 T	17-07-1986
		MX 169866 B	28-07-1993
		US 4906703 A	06-03-1990
		US 4732944 A	22-03-1988
US 5017229 A	21-05-1991	AT 151294 T	15-04-1997
		AU 660282 B	22-06-1995
		AU 8392491 A	23-01-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

Information on patent family members

PCT/FR 00/02731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5017229 A		DE 69125609 D	15-05-1997
		DE 69125609 T	17-07-1997
		DK 537292 T	04-08-1997
		EP 0537292 A	21-04-1993
		ES 2100954 T	01-07-1997
		FI 925802 A	21-12-1992
		GR 3023436 T	29-08-1997
		NO 924875 A	16-12-1992
		WO 9200105 A	09-01-1992
		US 5760200 A	02-06-1998
		US 6030958 A	29-02-2000
		US 5527893 A	18-06-1996
WO 8902445 A	23-03-1989	US 4937270 A	26-06-1990
		AT 138940 T	15-06-1996
		AU 606230 B	31-01-1991
		AU 2482588 A	17-04-1989
		CA 1332235 A	04-10-1994
		DE 3855351 D	11-07-1996
		DE 3855351 T	10-10-1996
		DK 68990 A	17-05-1990
		EP 0397652 A	22-11-1990
		FI 94357 B	15-05-1995
		JP 2670996 B	29-10-1997
		JP 9183804 A	15-07-1997
		JP 2684208 B	03-12-1997
		JP 3502704 T	20-06-1991
		NO 301770 B	08-12-1997
		NO 942763 A	16-03-1990
		US 5760200 A	02-06-1998
		US 6030958 A	29-02-2000
		US 5527893 A	18-06-1996

PCT/00/02731

CIB 7 C08F8/32 C08B37/00 C08F251/00 C08K5/17 A61K9/20

CIB 7 C08F C08B C08K A61K

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 08897 A (EL MATNI NADA ; LABARRE DENIS (FR); FESSIM HATEM (FR); SOD CONSEILS) 5 mars 1998 (1998-03-05) le document en entier	1-27
A	WO 91 16881 A (PERIO PROD LTD ; YISSUM RES DEV CO (US)) 14 novembre 1991 (1991-11-14) exemple 5 revendications	1-27
A	US 5 219 971 A (HEIDEL KLAUS ET AL) 15 juin 1993 (1993-06-15) exemples revendications	1-27

-/--

Y Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

***&** document qui fait partie de la même famille de brevets

Pollio, M

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,A	WO 00 27886 A (SPORTOLETTI GIANCARLO ; AQUISITIO S P A (IT); BARBUCCI ROLANDO (IT)) 18 mai 2000 (2000-05-18) exemples revendications ---	1-27
A	WO 86 01214 A (ADVANCED GLASS SYSTEMS CORP) 27 février 1986 (1986-02-27) abrégé ---	1-27
A	US 5 017 229 A (BURNS JAMES W ET AL) 21 mai 1991 (1991-05-21) colonne 3, ligne 55 - colonne 4, ligne 68 colonne 9, ligne 55 - ligne 57 revendications ---	1-27
A	WO 89 02445 A (GENZYME CORP) 23 mars 1989 (1989-03-23) abrégé page 15; exemple 11 revendications -----	1-27

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. internationale No

PCT/EP 90/02731

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9808897 A	05-03-1998	FR 2752843 A	06-03-1998
		AU 4121597 A	19-03-1998
		EP 0922071 A	16-06-1999
		HU 9903745 A	28-03-2000
		NO 990935 A	15-04-1999
		PL 331848 A	16-08-1999
WO 9116881 A	14-11-1991	AT 185267 T	15-10-1999
		AU 660147 B	15-06-1995
		AU 8087791 A	27-11-1991
		BR 9106419 A	04-05-1993
		CA 2082156 A	05-11-1991
		DE 69131688 D	11-11-1999
		DE 69131688 T	25-05-2000
		DE 527942 T	03-03-1994
		DK 527942 T	27-03-2000
		EP 0527942 A	24-02-1993
		ES 2048133 T	16-03-1994
		FI 924984 A	04-11-1992
		GR 94300025 T	31-05-1994
		GR 3031906 T	29-02-2000
		HU 210497 B	28-04-1995
		HU 64210 A	28-12-1993
		IL 98087 A	14-11-1996
		MC 2288 A	14-07-1993
		NO 306096 B	20-09-1999
		RU 2113221 C	20-06-1998
US 5219971 A	15-06-1993	US 5525634 A	11-06-1996
		US 5866619 A	02-02-1999
		DE 4105000 A	20-08-1992
		CA 2061360 A	20-08-1992
		EP 0499774 A	26-08-1992
		JP 4320410 A	11-11-1992
WO 0027886 A	18-05-2000	AU 1380300 A	29-05-2000
WO 8601214 A	27-02-1986	US 4619973 A	28-10-1986
		CA 1277079 A	27-11-1990
		DE 3583023 D	04-07-1991
		EP 0191088 A	20-08-1986
		ES 296061 U	01-11-1987
		ES 296062 U	01-11-1987
		ES 296061 Y	16-05-1988
		ES 296062 Y	16-05-1988
		ES 546862 D	01-11-1987
		ES 8800303 A	01-01-1988
		ES 557575 D	16-10-1987
		ES 8708146 A	01-12-1987
		JP 6015571 B	02-03-1994
		JP 61501455 T	17-07-1986
		MX 169866 B	28-07-1993
		US 4906703 A	06-03-1990
		US 4732944 A	22-03-1988
US 5017229 A	21-05-1991	AT 151294 T	15-04-1997
		AU 660282 B	22-06-1995
		AU 8392491 A	23-01-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. .nternationale No

PCT/FR 00/02731

Document brev t cité au rapport de recherch	Date de publication	Membr (s) de famille de brevet(s)	Date de publication
US 5017229 A		DE 69125609 D	15-05-1997
		DE 69125609 T	17-07-1997
		DK 537292 T	04-08-1997
		EP 0537292 A	21-04-1993
		ES 2100954 T	01-07-1997
		FI 925802 A	21-12-1992
		GR 3023436 T	29-08-1997
		NO 924875 A	16-12-1992
		WO 9200105 A	09-01-1992
		US 5760200 A	02-06-1998
		US 6030958 A	29-02-2000
		US 5527893 A	18-06-1996
WO 8902445 A	23-03-1989	US 4937270 A	26-06-1990
		AT 138940 T	15-06-1996
		AU 606230 B	31-01-1991
		AU 2482588 A	17-04-1989
		CA 1332235 A	04-10-1994
		DE 3855351 D	11-07-1996
		DE 3855351 T	10-10-1996
		DK 68990 A	17-05-1990
		EP 0397652 A	22-11-1990
		FI 94357 B	15-05-1995
		JP 2670996 B	29-10-1997
		JP 9183804 A	15-07-1997
		JP 2684208 B	03-12-1997
		JP 3502704 T	20-06-1991
		NO 301770 B	08-12-1997
		NO 942763 A	16-03-1990
		US 5760200 A	02-06-1998
		US 6030958 A	29-02-2000
		US 5527893 A	18-06-1996